

Genomisk medicin og kræft

Stig E. Bojesen^{1,2}

Kræft er en genetisk sygdom [1]. Denne påstand er blevet gentaget mange gange, men er den udtryk for substantiel viden? Eller er den bare et moderne udtryk for, at kræft er kompliceret? I dag forstår vi kræft meget bedre end for bare få år siden, men vi arbejder også ud fra grundlæggende antagelser om kræft, der blev formuleret for mere end 100 år siden. I denne artikel gives der en status over forskning og klinisk anvendelse af genomisk medicin inden for kræft, og med støtte i punktnedslag i litteraturen gives der et bud på, hvordan vi allerede med nutidens indsigt og teknikker vil kunne forbedre kræftforløb betydeligt – fra før diagnosen til langt inde i behandlingen.

NY VIN PÅ GAMLE FLASKER

I 1866 fremsatte den franske neurolog *Paul Broca* (1824-1880) den originale betragtning, at selvom kræft er hyppig, og der derfor vil være tilfældig ophobning af kræfttilfælde i familier, er der også familier, hvor der er alt for hyppig forekomst til, at det kan forklares som en tilfældighed. Med udgangspunkt i sin egen hustrus familie konkluderede han yderligere, at arveligheden ikke angår selve sygdommen, men udelukkende tilbøjeligheden til at få sygdommen [2]. I 1914 noterede embryologen *Theodor Boveri* (1862-1915), at årsagerne til kræftcellers adfærd må ligge i cellerne selv, og at den formentlig skyldes tab af væksthæmmende eller overvægt af væksthæmmende »kromosomer«. DNA var kendt, men blev først senere beskrevet som bærer af genetisk information, så *Boveri* ramte så tæt på, som han kunne [3]. Dermed var to grundlæggende dogmer for kræft formuleret for over 100 år siden: 1) Kræft risiko kan være arvelig, og 2) kræft udvikler sig pga. tab af tumorsuppressorer og/eller overvægt af onkogener. Genomisk udforskning af kræft og anvendelse af genomisk medicin i klinikken i dag bygger på dette fundament.

GERM LINE-, IKKETUMOR-DNA

Sjældne, nedarvede mutationer, der medfører stærkt øget risiko for mutationsbæreren, medfører typisk dominant arvegang af kræft risiko, fordi mutationerne ødelægger tumorsuppressorgener. En bærer har allerede fået ødelagt den ene kopi fra undfangelsen, og når den anden også bliver ødelagt pga. tilfældige DNA-skader senere i livet, opstår den første kræftcelle (**Figur 1**), som postuleret af *Knudson* i 1973 [4]. Mange af disse

gener blev fundet i 1990'erne ved hjælp af såkaldte *linkage*-analyser af store familier [5]. I første halvdel af 2000'erne muliggjorde tekniske gennembrud og kortlægningen af det humane genom såkaldte *genome-wide association studies* [6]. Ved at undersøge et meget stort antal (typisk > 300.000) kendte hyppige varianter spredt over genomet hos det samme individ har man identificeret mange hundrede hyppige genetiske varianter, hvoraf vi kun kender den biologiske funktion for de allerfærreste [7] (**Figur 2**). Alene bidrager de kun beskedent til individets risiko, men fordi de er så hyppige, og der er så mange af dem, har de klinisk betydning [9]. Som hovedregel bidrager hver arvelig DNA-variation, sjældne og hyppige, voldsomme og milde, til sygdomsrisiko på samme måde, uafhængig af øvrig genetik og formentlig også uafhængig af konventionelle risikofaktorer. Dette har direkte klinisk betydning, idet en samlet risikovurdering for et individ dermed er en relativ simpel multiplikativ model med bidrag fra alle kendte risikokomponenter [10]. Kvinder, der har en første gradsslægtning med brystkræft, har dobbelt så stor risiko for at få brystkræft som andre kvinder. Hyppige varianter forklarer ca. 40% af denne arvede risiko og dermed dobbelt så meget som de sjældne mutationer [11]. Dette betyder på den ene side, at der stadig er uforklaret genetik for brystkræft, og på den anden side, at oplysninger om familær risiko stadig er vigtige for risikoberegningen.

Hypotetisk er det muligt, at *germ line*-genetisk vari-

STATUSARTIKEL

1) Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
2) Institut for Klinisk Medicin, SUND, Københavns Universitet

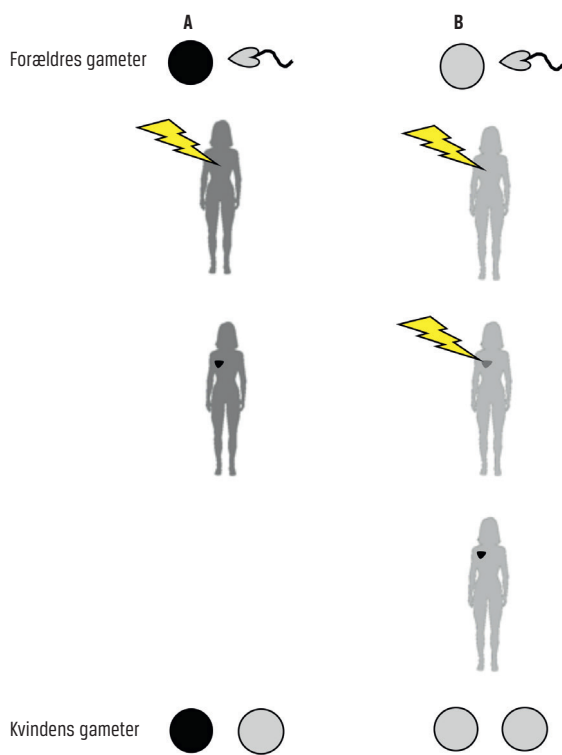
Ugeskr Læger
2019;181:V12180852

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Patienter med kræft har to slags DNA: Det, de har modtaget fra deres forældre, og en muteret udgave, der er i kræftceller.
- ▶ Genomisk medicin har allerede leveret resultater inden for familiære kræftsyndromer og målrettet behandling af kræft.
- ▶ Genomiske teknikker får direkte betydning for hele sygdoms forløb: risikostratificeret opsporing, diagnostik, behandlingsvalg, sygdomsmonitorering og recidivovervågning af kræft.
- ▶ Genomisk medicin vil muliggøre præcis prædiktation af kræft risiko i den almindelige befolkning og dermed give flere fordele og færre ulemper end et *one-size-does-not-fit-all*-program.
- ▶ Ved manifest kræft sygdom vil genomisk medicin levere værdifuld information om tumor og behandlingsrespons før, under og efter afsluttet behandling. Endelig vil genomisk medicin drive integrationen af sundhedsvæsenets håndtering af kræft.


FIGUR 1

Klassisk beskrivelse af Knudsons *two-hit*-hypotese for opståen af arvelig og sporadisk kræft. **A.** Kvinden til venstre fik med undfangelsen en ødelagt kopi af et tumorsuppressorgen (for eksempel *BRCA1*) fra sin mor, og der skal derfor kun én ødelæggelse af hendes intakte kopi til, for at en celle kan udvikle sig henimod en brystkræftcelle. **B.** Kvinden, der er undfanget med to intakte kopier, skal derimod udsættes for ødelæggelser af begge kopier, før en brystkræftcelle kan begynde at udvikle sig. Nylige undersøgelser af mange tusinde kvinder med og uden mutationer i tumorsuppressorgener understreger dog, at denne dikotomt simple model skal suppleres meget for at producere retvisende risikoestimer. F.eks. afhænger penetransen for de arvelige mutationer i *BRCA1* af, hvor i genet mutationen sidder, samt hvilken øvrig genetik og hvilke andre risikofaktorer bæreren i øvrigt har. For kvinder, der ikke er bærere af mutationer, gælder det ligeledes, at massiv ophobning af ugunstig hyppig genetik kan give en brystkræftisiko, der svarer til den, en kvinde med en *BRCA1*-mutation har. Efterhånden som vi lærer at kombinere risikokomponenter til et samlet estimat, vil den skarpe adskillelse mellem arvelig og sporadisk kræft formentlig blive blødt op til fordel for et risikoestimat, der er baseret på evidens fra 100.000 omfattende undersøgelser af *germ line*-genom, livsstil og familiehistorie.



ation kan have betydning for behandlingseffekt hos patienter med kræft, enten pga. genetisk betinget variation i kroppens farmakokinetik eller i tumorens følsomhed for behandling. Selv i meget store studier har man dog ikke kunnet finde genetik af betydning. Årsagerne til dette er uklare, men kan være den begrænsede tilgængelighed af store – og detaljerede – prospektive kliniske databaser.

Vurdering af arvelige varianter betydning er indtil videre en ekspertopgave, men storstilede sekventeringsprojekter af mange tusind individer og internationalt samarbejde vil styrke evidensgrundlaget for mutationsvurderinger.

Epigenetik

I et af de helt centrale biologiske dogmer postuleres det, at erhvervede egenskaber ikke kan nedarves. Epigenetiske forandringer er således per definition ikke arvelige. De bliver alligevel omtalt her, da de kan måles i DNA fra samme væv (leukocyter), som leverer materiale til undersøgelse af arvelig genetik. Metylering af bestemte cytosinrester i DNA, uden at selve basesekvensen ændres, er en epigenetisk forandring, der kan kvantificeres. Den mest markante sammenhæng med livsstil ses for et bestemt metyleringslocus på leukocyters kromosom 5, der er hypometyleret i mange år efter rygeophør [12]. Denne objektive måling for individers rygeadfærd mange år tilbage i tiden er faktisk bedre til at prædiktere risiko for lungekræft med end den subjektive rygeinformation.

TUMORER

Den rutinemæssige sekventering af store dele af kræftcellers genom har typisk til formål at identificere mutationer, hvis cellebiologiske udtryk kan rammes af målrettet behandling [13]. Den følges som oftest af tilsvarende sekventering af *germ line*-genomet for at filtrere medfødte varianter fra bedømmelsen af en tumors egenskaber.

Dette arbejde har afdækket millioner af mutationer, der har betydning for mange forskellige facetter af kræftcellers biologi. Hertil hører, at kræftceller fra samme tumor er meget heterogene [14]. Efter grundige sekventeringer kan man opstille en kronologisk sekventiel serie af genomiske begivenheder i en tumor, lige fra dengang stammoderen var en skikkelig normal celle, der fik den første onkogene mutation, til det tidspunkt, hvor den vildtvoksende tumor blev udsat for behandling, og cellerne blev underkastet darwinistisk selektion af de resistente celler [15].

Disse arbejder tyder på, at nogle tumorer udvikler sig som et træ, hvor man kan følge udviklingen af mutationer fra stammen, over hovedgrenen, sidegrene, kviste og skud, mens andre udvikler sig mere kaotisk som buske [16]. Disse resultater bekræfter den klonale → subklonale hypotese om tumorers udviklingshistorie fra benign til højmalig fænotype, men betyder samtidig, at metastaser adskiller sig fra tumoren, og at forskellige snit af samme tumor bærer forskellige mutationer [17]. Vi har også fået en dybere forståelse for, hvordan behandlingsresistens opstår og vedligeholdes. En indsigt, der formentlig vil påvirke fremtidens onkologiske behandlingsprincipper [18].

De massive mængder data [14], der kommer ud af sekventeringsprojekter af mange tumorer, har også afsløret, at mutationer ikke opstår helt tilfældige steder på genomet. Studier af såkaldte mutationssignaturer [19] giver nye grundvidenskabelige indsigter i tumorers embryonale oprindelse og ætiologi og forhåbentlig nye muligheder for forebyggelse og behandling.

Efter store sekventeringer af tumor-DNA kan man også beregne den samlede mutationsbyrde, der er et mål for ødelæggelsen af tumorens DNA og kan have klinisk betydning for valg af behandling, idet patienten har større udsigt til gavn af immunterapi, jo større mutationsbyrden er – altså jo mere fremmed cellen er for immunsystemet [20]. Udvikling af medikamenter, der hæmmer DNA-reparationsapparatet, i sig selv en ubehagelig tanke, har også nødvendiggjort detaljeret mutationskortlægning for at finde de patienter, der kan have gavn af behandlingen [21] (Figur 3).

Cellefrit DNA

Patienter med kræft har højere koncentrationer af frit cirkulerende DNA i plasma end andre. Det stammer fra nekrotiske og apoptotiske kræftceller, der frigør intracellulært materiale. Efter isolation kan cellefrit DNA kvantificeres, undersøges for a priori-bestemte mutationer eller sekventeres for større eller mindre dele af genomet.

I klinikken er denne teknik allerede i dag i brug til vejledning af behandlingsvalg/-ændring ved at man måler forekomsten af forskellige mutationer, som tumoren er afhængig af for sin vækst, og som kan rammes med målrettet behandling [22], eller andre mutationer med betydning for resistens [23]. Tidlig diagnostik bliver formentlig meget hurtigere og mere effektiv ved hjælp af disse teknikker, ligesom højfrekvent overvågning af en tumors respons på behandling og monitoring for evt. recidiv efter afsluttet behandling bliver hurtigere og lettere.

Epigenetik

Global metyleringsanalyse kan i den tidlige diagnostik måske alene give et fingerpeg om en tumors oprindelse og art [24]. Lokalt betyder metylering af cytosinrester i geners promotorer, altså de strukturer, der formidler aktiveringssignaler til et gen, at dette gen ikke udtrykkes. Kvantificering af den type regulering har betydning for valg af terapi [25].

Ribonukleinsyre

En tumors ribonukleinsyre (RNA) er tættere på fænotypen end DNA og er derfor lettere at tolke. F.eks. er tumorer, der producerer specielle splejsningsversioner af mRNA fra onkogener, mere følsomme over for behandling med inhibitorer end andre.

Ved at måle ekspressionsniveauet af 70 gener kan

man forudsige, om visse kvinder med brystkræft i tidligt stadium kan få gavn af adjuvant kemoterapi [26]. Dermed kan man spare de andre for en stærkt belastende behandling.

UDFORDRINGER

Med genomisk medicin kan man levere kompleks diagnostik, og allerede udførte undersøgelser skal måske retolkes som følge af nye forsknings- og behandlingsresultater.

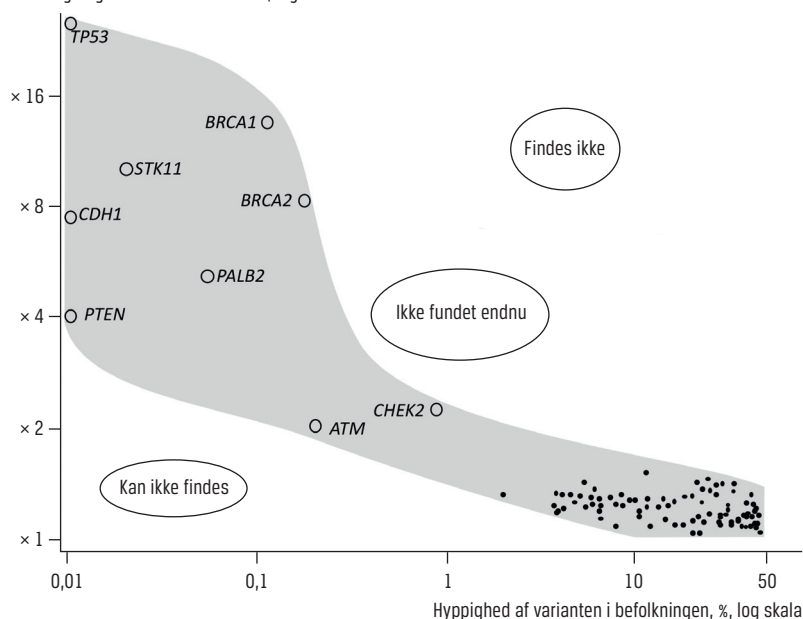
Denne øgede kompleksitet vil formentlig føre til øget centralisering og subspecialisering af klinisk genomisk ekspertise og drive ændringer af infrastrukturen for sundhedsvæsenet. Kommunikation mellem læger og borgere/patienter vil formentlig også påvirkes af genomisk medicin og medføre øget inddragelse af patienterne inden undersøgelsen, eftersom det ofte vil være nødvendigt at undersøge *germ line*-DNA.

Da disse undersøgelser kan give uventede resulta-

FIGUR 2

Arkitektur for arvelige varianter med betydning for brystkræft, adapteret efter [8]. Arkitekturen for andre hyppige kræfttyper minder om dette. For brystkræft kendes over 300 hyppige varianter, der tilsammen forklarer ca. 40% af den familiært betingede overrisiko. De sjældne mutationer forklarer derimod kun ca. 20%. Estimerterne for de sjældne mutationer er grafisk forsimplet, idet hver mutation i hvert gen har forskellig hyppighed og medfører forskellig risikoøgning. Der findes ikke hyppige mutationer, der medfører stor risikoøgning. Der findes formentlig tusinder af sjældne varianter, der giver beskeden risikoøgning, men for at finde dem, skulle man undersøge mange millioner mennesker, og resultatet ville formentlig ikke være særligt anvendeligt. De intermedieært hyppige mutationer, der medfører intermedieær risikoøgning, har hidtil været svære at identificere, men er for tiden (ultimo 2018) ved at blive identificeret ved hjælp af moderne genpanelsekventering af mange tusind patienter og kontrolpersoner.

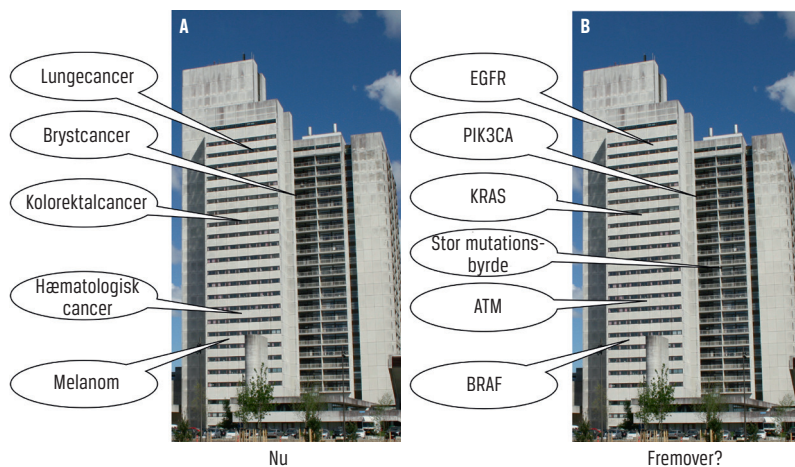
Risikoøgning for bærer af varianten, log skala



- Sjældne mutationer, typisk identificeret ved hjælp af *linkage*-analyser af familier
- Hyppige mutationer, typisk identificeret ved hjælp af *genome-wide association studies*

 **FIGUR 3**

Karikeret effekt af genomisk medicin på sundhedsvæsenet. Onkologisk behandling er i dag typisk opdelt efter det organ, tumoren udspringer fra. I takt med øget individualisering af behandlingen inden for hver kræfttype, og fordi forskellige tumortyper kan dele genomiske karakteristika, hvis målrettede behandlinger hver har deres egne bivirkninger og risici, og fortolkningen af genomiske analyser er kompliceret, vil den nuværende infrastruktur, der er baseret på anatomi (A), sandsynligvis ændres til fordel for en opdeling, der er betinget af de særlige mutationer, der er tilgængelig for målrettet behandling (B).



ter, måske også med betydning for patientens slægtninge, må lægerne og patienterne sammen overveje disse problemstillinger, inden testen udføres.

Den kliniske gavn af genomisk medicin forstærkes, ved at man samler data fra mange patienter, således at det samlede evidensgrundlag bliver så stærkt som muligt, når man vil karakterisere uklare varianter, forudse behandlingsrespons etc. Dermed accentueres behovet for strukturer på tværs af landegrænser i form af administration og lovgivning, der på den ene side understøtter dette formål og på den anden side tilgodeser legitime behov for individets beskyttelse. Disse problemstillinger er vi begyndt at tage fat på i Danmark med implementeringen af det Nationale Genomcenter.

PERSPEKTIVER

Over 90% af kræfttilfældene i Danmark diagnosticeres som følge af symptomer [27]. Dette tal kan opfattes som udtryk for et sundhedssystem, der evigt halser efter potentielt fatale begivenheder hos patienten i stedet for at opdage dem, mens tumoren er lille, og der er større chance for helbredelse efter behandling. For brystkræft [28], prostatakræft [29], lungekræft [30] og snart flere kræftsygdomme har vi allerede i dag så stor viden om genetiske og andre risikofaktorer, at det vil give mening at tilbyde borgerne opsporingsprogrammer afhængig af deres forhåndsriski.

Pga. sundhedsregistre, borgernes uddannelsesniveau, elektronisk borgerkommunikation etc. er Danmark et nærmest ideelt sted til testning af sådanne sce-

narier for risikostratificeret screening og kan dermed præge denne spændende udvikling.

Hvis man alligevel har været så uheldig at få sygdommen, vil omfattende genomisk karakterisering kunne beskrive tumoren og de iboende cellepopulationer præcist, hvilket kunne være en hjælp ved til- og fra- valg af behandling, herunder immunterapi. Man vil også kunne overvåge behandlingseffekt og resistensudvikling på nærmest daglig basis ved hjælp af blodprøver og monitorere for tilbagefald, efter at patienten er blevet erklæret rask.

Genomisk medicin og kræft er også historien om rutsjebaneture mellem store skuffelser og opsigtvækkende gennembrud, hvoraf de sidste så klart dominerer, når man kigger i krystalkuglen.

KORRESPONDANCE: Stig E. Bojesen. E-mail: stig.egil.bojesen@regionh.dk

ANTAGET: 10. januar 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 1. april 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Henrik L. Jørgensen takkes for hjælp med oversættelsen af Paul Brocas tekst.

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

LITTERATUR

- Stratton MR. Exploring the genomes of cancer cells: progress and promise. *Science* 2011;331:1553-8.
- Broca P. *Traité des tumeurs*. Librairie de la Faculté de Médecine, 1866.
- Boveri T. *Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren*. Gustav Fischer Verlag, 1914.
- Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971;68:820-3.
- White R, Caskey CT. The human as an experimental system in molecular genetics. *Science* 1988;240:1483-8.
- Easton DF, Pooley KA, Dunning AM et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007;447:1087-93.
- Sud A, Kinnersley B, Houlston RS. Genome-wide association studies of cancer: current insights and future perspectives. *Nat Rev Cancer* 2017;17:692-704.
- Ghousaini M, Pharoah PDP, Easton DF. Inherited genetic susceptibility to breast cancer: the beginning of the end or the end of the beginning? *Am J Pathol* 2013;183:1038-51.
- Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J et al. Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes. *Am J Hum Genet* 2019;104:21-34.
- Kuchenbaecker KB, McGuffog L, Barrowdale D et al. Evaluation of polygenic risk scores for breast and ovarian cancer risk prediction in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2017;109.
- Michailidou K, Lindstrom S, Dennis J et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature* 2017;551:92-4.
- Bojesen SE, Timpson N, Relton C et al. AHRH (cg05575921) hypomethylation marks smoking behaviour, morbidity and mortality. *Thorax* 2017;72:646-53.
- Yohe S, Thyagarajan B. Review of clinical next-generation sequencing. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141:1544-57.
- McGranahan N, Swanton C. Clonal heterogeneity and tumor evolution: past, present, and the future. *Cell* 2017;168:613-28.
- Jamal-Hanjani M, Wilson GA, McGranahan N et al. Tracking the evolution of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:2109-21.
- Swanton C. Intratumor heterogeneity: evolution through space and time. *Cancer Res* 2012;72:4875-82.
- Turajlic S, Swanton C. Metastasis as an evolutionary process. *Science* 2016;352:169-75.
- Fassunke J, Muller F, Keul M et al. Overcoming EGFR(G724S)-mediated osimertinib resistance through unique binding characteristics of second-generation EGFR inhibitors. *Nat Commun* 2018;9:4655.
- Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500:415-21.
- Goodman AM, Kato S, Bazhenova L et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther* 2017;16:2598-608.

21. Minchom A, Aversa C, Lopez J. Dancing with the DNA damage response: next-generation anti-cancer therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1758835918786658.
22. Dagogo-Jack I, Brannon AR, Ferris LA et al. Tracking the evolution of resistance to ALK tyrosine kinase inhibitors through longitudinal analysis of circulating tumor DNA. *JCO Precis Oncol* 23. jan 2018 (e-pub ahead of print).
23. Schiff R, Jeselsohn R. Is ctDNA the road map to the landscape of the clonal mutational evolution in drug resistance? *Cancer Discov* 2018;8:1352-4.
24. Shen SY, Singhanian R, Fehring G et al. Sensitive tumour detection and classification using plasma cell-free DNA methylomes. *Nature* 2018;563:579-83.
25. Sanchez-Vega F, Mina M, Armenia J et al. Oncogenic signaling pathways in The Cancer Genome Atlas. *Cell* 2018;173:321-37.
26. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:717-29.
27. Vedsted P, Olesen F. A differentiated approach to referrals from general practice to support early cancer diagnosis – the Danish three-legged strategy. *Br J Cancer* 2015;112(suppl 1):S65-S69.
28. Shieh Y, Eklund M, Madlensky L et al. Breast cancer screening in the precision medicine era: risk-based screening in a population-based trial. *J Natl Cancer Inst* 2017;109.
29. Strom P, Nordstrom T, Aly M et al. The Stockholm-3 model for prostate cancer detection: algorithm update, biomarker contribution, and reflex test potential. *Eur Urol* 2018;74:204-10.
30. Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA et al. Risk stratification based on screening history: the NELSON lung cancer screening study. *Thorax* 2017;72:819-24.